



Contents

257 Smallpox in the post-eradication era

Sommaire

257 La variole dans l'ère postéradication

Smallpox in the post-eradication era

Asheena Khalakdina, Alejandro Costa, Sylvie Briand^a

Eradication of smallpox

Smallpox is a devastating disease caused by the variola virus. In 1980,¹ following an historic global campaign of surveillance and vaccination, the World Health Assembly (WHA) declared smallpox eradicated – the only infectious disease to achieve this distinction. The earliest documented evidence of smallpox vesicular skin lesions was discovered on the mummy of Egyptian pharaoh Ramses V who died in 1157 BCE; however, a smallpox-like illness is described in ancient medical Sanskrit texts that date as far back as 1500 BCE.

In 1948, when the WHO was founded, smallpox was still widespread globally, and in spite of control efforts, remained endemic in 33 countries until the late 1960s, mostly in sub-Saharan Africa, Brazil, and South-East Asia, with an estimated 10–15 million cases and 2 million deaths annually. Declaring this situation unacceptable, the 20th WHA passed a resolution in 1967 to undertake the Intensified Smallpox Eradication Programme.² The 10-year global effort, led by WHO, reported the last known naturally occurring case in Somalia in 1977.

Variola virus is transmitted via infective droplets during close contact with humans or contaminated objects and manifests in the form of fever and a rash. The case-fatality rate is up to 30% with survivors left permanently disfigured by scarring, and frequently blind.³ However, a single

La variole dans l'ère postéradication

Asheena Khalakdina, Alejandro Costa, Sylvie Briand^a

Éradication de la variole

La variole est une maladie meurtrière due au virus variolique. En 1980,¹ à l'issue d'une campagne mondiale historique de surveillance et de vaccination, l'Assemblée mondiale de la Santé a déclaré l'éradication de la variole, seule maladie infectieuse pour laquelle cet exploit a été accompli. Les signes de variole les plus anciens observés sont des lésions cutanées vésiculaires découvertes sur la momie du pharaon égyptien Ramsès V, mort en 1157 av. J. C.; cependant, une maladie évocatrice de la variole est décrite dans d'anciens textes médicaux en sanskrit datant de 1500 av. J.-C.

En 1948, lorsque fut fondée l'OMS, la variole était une maladie encore répandue dans le monde. Malgré les efforts consentis pour la combattre, elle est restée endémique dans 33 pays jusqu'à la fin des années 1960, en particulier en Afrique subsaharienne, au Brésil et en Asie du Sud-Est, entraînant quelque 10 à 15 millions de cas par an, dont 2 millions de décès. En 1967, jugeant cette situation inadmissible, la Vingtième Assemblée mondiale de la Santé a adopté une résolution prévoyant le lancement d'un programme intensifié d'éradication de la variole.² Cette initiative mondiale, menée sur une période de 10 ans sous l'égide de l'OMS, a abouti, en 1977, à la notification du dernier cas connu de variole d'origine naturelle en Somalie.

Le virus variolique se transmet par des gouttelettes infectieuses lors de contacts étroits avec une personne ou des objets infectés et se manifeste par de la fièvre et une éruption cutanée. Le taux de létalité est ≤30 %, les survivants se trouvant défigurés à vie par les cicatrices laissées par la maladie et souffrant

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

05.2016
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

¹ See resolution WHA33.3 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/155528/1/WHA33_R3_eng.pdf).

² See resolution WHA20.15 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/89474/1/WHA20.15_eng.pdf).

³ Fenner F et al. Smallpox and its eradication. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1988 (<http://apps.who.int/iris/handle/10665/39485>).

¹ Voir la résolution WHA33.3 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191251/1/WHA33_R3_fre.pdf).

² Voir la résolution WHA20.15 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94421/1/WHA20.15_fre.pdf).

³ Fenner F et al. Smallpox and its eradication. Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé; 1988 (<http://apps.who.int/iris/handle/10665/39485>).

dose of vaccine provides lifelong protective immunity. The discovery, by experiment, of smallpox vaccine by the scientist and physician Edward Jenner in 1776 – the first vaccine to be discovered – is considered seminal in medical history.

It is estimated that in the 20th century alone, the global death toll from smallpox was more than 300 million.

The declaration of eradication in 1980 was based on the report of the Global Commission for the Certification of Smallpox Eradication,⁴ which carried out extensive reviews at country level following a period of sustained global surveillance. Critical to the success of the Programme – in addition to a heat-stable vaccine and the unique bifurcated needle – was the rigorously coordinated participation of all countries, dedicated staff adapting to local contexts and challenges when implementing the national programmes, and ongoing surveillance and epidemiologic research to evaluate progress and modify strategies.⁵ Eradication eventually led to the global cessation of vaccination with the smallpox vaccine (which is based on the vaccinia virus, a close relative of variola virus). Currently, the majority of the global population <40 years has been neither vaccinated against, nor exposed to, smallpox and therefore remains vulnerable to the virus today.

Post-eradication decisions at the WHA

The period since eradication has been defined by a lengthy, complex and unresolved debate focused on the destruction of the last remaining stocks of live variola virus (*Figure 1*). At the same time – and as laid out by the Global Commission and subsequently by the Ad Hoc Committee on Orthopoxvirus Infections – a number of critical policies and activities were set in motion. The Global Commission's 19 recommendations for the post-smallpox eradication era were endorsed by the WHA in May 1980 in resolution WHA33.4⁶ which specified the following:

- discontinuation of smallpox vaccination except for researchers at special risk;
- continuation of monkeypox surveillance in West and Central Africa, at least until 1985;
- supervision of the consolidated, remaining global variola virus stocks and their use in high containment laboratories;
- effective epidemiological surveillance with an international rumour registry and thorough investigation of all suspected smallpox cases;
- maintenance of an international reserve of vaccine under WHO control;

⁴ Final report of the Global Commission for the Certification of Smallpox Eradication, 1979, WHO Geneva (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/39253/1/a41438.pdf>).

⁵ Henderson DA. The development of surveillance systems. *Am J Epidemiol* 2016; 183(5):381–386.

⁶ See resolution WHA33.4 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/155529/1/WHA33_R4_eng.pdf).

souvent de cécité.³ Cependant, une dose unique de vaccin confère une immunité protectrice à vie. C'est en 1776 qu'au terme de plusieurs expérimentations, le médecin et chercheur Edward Jenner a découvert un vaccin antivariolique, premier vaccin de l'histoire. Cette découverte a marqué un tournant décisif dans l'histoire médicale.

On estime qu'au cours du seul XX^e siècle, la variole a fait plus de 300 millions de morts dans le monde.

La déclaration de l'éradication, en 1980, se fondait sur les travaux de la Commission mondiale pour la certification de l'éradication de la variole,⁴ qui avait mené un examen approfondi de la situation dans les pays après une période de surveillance mondiale soutenue. Outre la disponibilité d'un vaccin thermostable et la mise au point de l'aiguille bifurquée, les facteurs suivants ont été essentiels à la réussite du programme: la participation rigoureusement coordonnée de tous les pays, le travail d'un personnel spécialisé capable de s'adapter aux difficultés et aux contextes locaux lors de la mise en œuvre des programmes nationaux, et la poursuite des efforts de surveillance et de recherche épidémiologique pour évaluer les progrès et modifier les stratégies.⁵ L'éradication a abouti en définitive à l'arrêt mondial de la vaccination à l'aide du vaccin antivariolique (préparé à partir du virus de la vaccine, étroitement apparenté au virus variolique). Aujourd'hui, la majorité des personnes de <40 ans dans le monde n'ont jamais été vaccinées contre la variole, ni exposées à la maladie, et sont donc vulnérables vis-à-vis du virus.

Décisions prises par l'Assemblée mondiale de la Santé après l'éradication

La période écoulée depuis l'éradication a été marquée par un débat long, complexe et non résolu sur la destruction des derniers stocks restants de virus variolique vivant (*Figure 1*). Néanmoins, conformément aux recommandations de la Commission mondiale, puis du Comité ad hoc sur les orthopoxviroses, plusieurs mesures et activités cruciales ont été mises en place. Les 19 recommandations émises par la Commission mondiale pour l'ère postéradication ont été adoptées par l'Assemblée mondiale de la Santé en mai 1980 sous couvert de la résolution WHA33.4⁶ qui préconise les mesures suivantes:

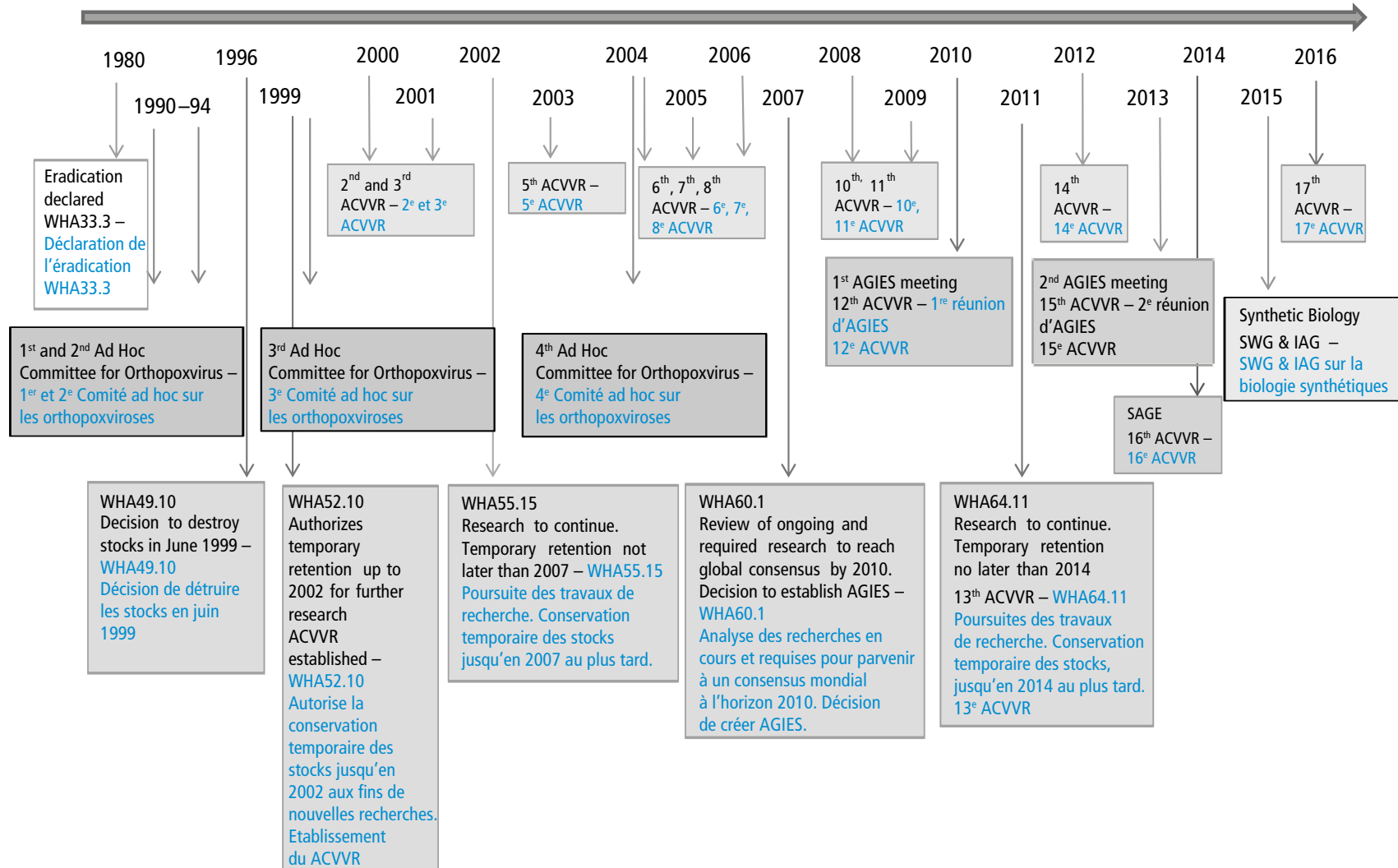
- abandon de la vaccination antivariolique, sauf pour les chercheurs spécialement exposés;
- poursuite de la surveillance de l'orthopoxvirose simienne en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale, au moins jusqu'en 1985;
- surveillance des stocks consolidés restants de virus variolique dans le monde, ainsi que de leur utilisation dans les laboratoires de confinement renforcé;
- surveillance épidémiologique effective reposant sur la tenue d'un registre international des rumeurs et un examen approfondi de tous les cas suspects de variole;
- maintien d'un stock international de réserve de vaccins sous le contrôle de l'OMS;

⁴ Rapport final de la Commission mondiale pour la certification de l'éradication de la variole, 1979, OMS Genève (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/39258/1/a41464_fre.pdf).

⁵ Henderson DA. The development of surveillance systems. *Am J Epidemiol* 2016; 183(5):381–386.

⁶ Voir la résolution WHA33.4 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191252/1/WHA33_R4_fre.pdf).

Figure 1 **Historical milestones**
 Figure 1 **Principales étapes historiques**



ACCVR: Advisory Committee on Variola Virus Research; AGIES: Advisory Group of Independent; IAG: Independent Advisory Group on the Public Health Implications of Synthetic Biology Technologies Related to Smallpox; SAGE: Strategic Advisory Group of Experts; SWG: Scientific Working Group; WHA: World Health Assembly. – ACVVR: Comité consultatif de la recherche sur le virus variolique; AGIES: Groupe consultatif d'experts indépendants chargé d'examiner le programme de recherche sur la variole; IAG: Groupe consultatif indépendant sur les incidences pour la santé publique des techniques de biologie synthétique en rapport avec la variole; SAGE: Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination; SWG: groupe de travail scientifique.

- monitoring of safety measures in laboratories retaining variola virus;
- maintenance of epidemiological and research expertise in human poxvirus infections via a programme of research on orthopoxviruses; and
- documenting, publishing and cataloguing of all aspects of the smallpox eradication efforts.

Implementation of these recommendations was subsequently initiated as part of a 5-year programme. The Ad Hoc Committee on Orthopoxvirus Infections was established in 1981 to advise on post-eradication policy in order to secure the achievement of smallpox eradication permanently.

Following eradication, the global variola virus stock, consisting of isolates of both variola major and the milder form, variola minor, was restricted to 2 laboratories: the WHO Collaborating Centre on Smallpox and other Poxvirus Infections at the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in Atlanta, Georgia, USA; and the WHO Collaborating Centre for Orthopoxvirus Diagnosis and Repository for Variola Virus Strains and DNA at the Russian State Research Centre of Virology and Biotechnology (SRC VB VECTOR) in Koltsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation. Countries with variola virus materials and samples were required to either destroy them or transfer them to the designated global repositories.

In 1996, on the advice of the Ad Hoc Committee on Orthopoxvirus Infections,⁷ the WHA made the decision to destroy all existing live variola virus stocks, including those held in the 2 repositories, by June 1999.⁸ However, in 1999 at the 52nd WHA there was no longer a consensus on the immediate destruction and it was decided to temporarily retain the virus stocks until 2002 to allow for further research deemed necessary for the protection of public health.⁹ A group of experts was appointed to the Advisory Committee on Variola Virus Research (ACVVR) to approve and oversee the research for the development of medical countermeasures and related smallpox activities. This included biosafety inspections of the 2 repository sites, sequencing the viral genome from variola virus isolates, and the distribution of live variola virus DNA to other researchers under specific rules.

In the aftermath of the events of 11 September 2001 in the USA, attention shifted from the risk of a laboratory accident to the possibility of a deliberate release of the virus as an act of bioterrorism. That possibility, in turn, implied a need for better vaccines and drugs, a continuing need for research using the live virus, and thus a reason to further postpone the date of destruction of the variola virus stocks. This situation continues, with

- surveillance des mesures de sécurité appliquées par les laboratoires détenant des stocks de virus variolique;
- maintien de l'expertise en matière d'épidémiologie et de recherche sur les poxviroses humaines grâce au programme de recherche sur les orthopoxvirus; et
- documentation, publication et catalogage de tous les aspects des efforts d'éradication de la variole.

Ces recommandations ont ensuite commencé à être mises en œuvre dans le cadre d'un programme de 5 ans. En 1981, l'OMS a établi un Comité ad hoc sur les orthopoxviroses, chargé de rendre avis sur la politique de l'ère postéradication pour veiller à ce que la variole demeure éradiquée de manière permanente.

Après l'éradication, le stock mondial de virus variolique, composé d'isolats des virus de la variole majeure et de la variole mineure, forme plus bénigne de la maladie, a été limité à 2 laboratoires: le centre collaborateur de l'OMS pour la variole et les autres poxviroses, sis aux *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), Atlanta, Géorgie (États Unis d'Amérique); et le centre collaborateur de l'OMS pour le diagnostic des orthopoxviroses et conservatoire des souches et de l'ADN du virus variolique, sis au Centre national russe de recherche en virologie et en biotechnologie (SRC VB VECTOR), à Koltsovo, dans la région de Novossibirsk (Fédération de Russie). Les pays qui détenaient des matériels et échantillons contenant le virus variolique étaient dans l'obligation de les détruire ou de les transférer vers les conservatoires mondiaux désignés.

En 1996, sur les conseils du Comité ad hoc sur les orthopoxviroses,⁷ l'Assemblée mondiale de la Santé a décidé que tous les stocks existants de virus variolique vivant, y compris ceux détenus dans les 2 conservatoires, devraient être détruits avant juin 1999.⁸ Cependant, en 1999, lors de la 52^e Assemblée mondiale de la Santé, la destruction immédiate des stocks ne faisait plus l'objet d'un consensus. Il a donc été décidé, à titre temporaire, de conserver les stocks de virus jusqu'en 2002 pour permettre la réalisation de nouvelles études jugées nécessaires pour la protection de la santé publique.⁹ Un groupe d'experts a été nommé au Comité consultatif de la recherche sur le virus variolique (ACVVR), chargé d'approuver et de superviser les travaux de recherche sur l'élaboration de contre-mesures médicales et d'activités antivarioliques associées. Parmi ces activités figuraient des inspections des conditions de sécurité biologique dans les 2 conservatoires, le séquençage du génome viral à partir des isolats de virus variolique et la distribution de l'ADN du virus variolique vivant à d'autres chercheurs selon des règles spécifiques.

Au lendemain des événements du 11 septembre 2001 aux États-Unis d'Amérique, l'attention s'est portée sur la possibilité d'une mise en circulation délibérée du virus en tant qu'acte de bioterrorisme, et non seulement sur les risques associés aux accidents de laboratoire. Ce nouveau scénario impliquait qu'il serait nécessaire de disposer de vaccins et de médicaments améliorés et de poursuivre les travaux de recherche utilisant le virus vivant. Ainsi, un nouveau report de la date de destruction des

⁷ Report of the meeting of the Ad Hoc Committee on Orthopoxvirus Infections, 1994, WHO Geneva (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/59062/1/WHO_CDS_BVI_94.3.pdf).

⁸ See resolution WHA49.10 (<http://www.who.int/genomics/publications/governance/wha/wha037/en/>).

⁹ See resolution WHA52.10 (<http://www.who.int/csr/disease/smallpox/research/en/>).

⁷ Report of the meeting of the Ad Hoc Committee on Orthopoxvirus Infections, 1994, OMS Genève (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/59062/1/WHO_CDS_BVI_94.3.pdf).

⁸ Voir résolution WHA49.10 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/201300/1/WHA49_R10_fre.pdf).

⁹ Voir résolution WHA52.10 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84611/1/f10.pdf>).

the 55th, 60th and 64th WHAs¹⁰ all deciding to postpone the destruction of the remaining stocks, while agreeing, in principle, to their eventual destruction.

At the 60th World Health Assembly in 2007,¹¹ it was decided to undertake a major, comprehensive review of: (1) the results of the research undertaken; (2) research currently in operation; and (3) plans and requirements for further essential research for global public health purposes. This was done while taking into account the recommendations of the ACVVR, which would aid the 64th WHA to reach a global consensus on the timing of the destruction of existing variola virus stocks. The review covered 6 areas: smallpox vaccines, laboratory diagnostics, variola virus genomics, the status of the 2 WHO repositories of variola virus, animal models, and antiviral agents. As part of this process, an external panel of independent experts from outside the variola virus field – the Advisory Group of Independent Experts (AGIES) – reviewed the smallpox research programme. Collectively, the report entitled *Scientific review of variola virus research, 1999–2010* and the subsequent independent review by AGIES¹² demonstrated the substantial progress made under the auspices of WHO in:

- characterizing many different strains of variola virus;
- developing 2 candidate antiviral drugs with distinct mechanisms of action; and
- developing new, less reactogenic smallpox vaccines (both licensed and candidate vaccines);
- developing diagnostic tests for variola virus and other orthopoxviruses;
- developing animal models for variola virus and other orthopoxviruses.

In 2011, the 64th WHA, reviewed the AGIES report as well as feedback of the report from the ACVVR. The Health Assembly reaffirmed conclusively the decisions of previous health assemblies that the remaining stocks of variola virus should be destroyed.¹³ At the same time, the WHA “reaffirmed the need to reach consensus on a proposed new date for the destruction of the variola virus stocks, when research outcomes crucial to an improved public health response to an outbreak so permit.” AGIES met a second time in 2013 to provide a public health assessment on whether or not additional research using live variola virus was necessary or desir-

stocks de virus variolique était de mise. Cette situation persiste, les 55^e, 60^e et 64^e Assemblées¹⁰ ayant toutes décidé de différer la destruction des stocks restants, tout en réaffirmant leur position de principe en faveur d’une destruction ultérieure.

En 2007, lors de la 60^e Assemblée mondiale de la Santé,¹¹ il a été décidé de procéder à une analyse complète et approfondie: 1) des résultats des recherches entreprises; 2) des travaux de recherche en cours; et 3) des plans et des besoins associés à d’autres recherches essentielles aux fins de la santé publique mondiale. Cette analyse devait être réalisée en tenant compte des recommandations du Comité consultatif de la recherche sur le virus variolique, afin que la 64^e Assemblée mondiale de la Santé parvienne à un consensus mondial sur la date de destruction des stocks existants de virus variolique. Elle comportait 6 volets: vaccins antivarioliques, produits de diagnostic en laboratoire, génomique du virus variolique, situation des 2 conservatoires de virus variolique autorisés par l’OMS, modèles animaux et agents antiviraux. Dans ce contexte, le programme de recherche sur la variole a été examiné par un groupe externe d’experts indépendants issus d’un domaine autre que celui de la recherche variolique, dénommé AGIES (Groupe consultatif d’experts indépendants chargé d’examiner le programme de recherche sur la variole). Le rapport intitulé *Analyse scientifique de la recherche sur le virus variolique, 1999-2010* et l’analyse indépendante ultérieurement publiée par AGIES¹² ont tous deux souligné les progrès considérables accomplis sous l’égide de l’OMS dans les domaines suivants:

- caractérisation d’un grand nombre de souches différentes de virus variolique;
- mise au point de 2 antiviraux candidats dotés de modes d’action distincts;
- développement de nouveaux vaccins antivarioliques moins réactogènes (vaccins homologués et vaccins candidats);
- mise au point de tests diagnostiques pour le virus variolique et d’autres orthopoxvirus; et
- mise au point de modèles animaux pour le virus variolique et d’autres orthopoxvirus.

En 2011, la 64^e Assemblée mondiale de la Santé a examiné le rapport d’AGIES, ainsi que les conclusions du rapport du Comité consultatif de la recherche sur le virus variolique. L’Assemblée mondiale de la Santé a énergiquement réaffirmé les décisions des Assemblées de la Santé antérieures selon lesquelles les stocks restants de virus variolique devraient être détruits.¹³ Elle a également «réaffirmé la nécessité de parvenir à un consensus sur une nouvelle date proposée pour la destruction des stocks de virus variolique lorsque les résultats des recherches essentielles pour améliorer l’action de santé publique face à une flambée le permettront». Les experts d’AGIES se sont de nouveau réunis en 2013 pour déterminer s’il était nécessaire

¹⁰ See resolutions WHA55.15 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78532/1/ewha5515.pdf>); WHA60.1 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/22569/1/A60_R1-en.pdf); and decision WHA64(11) (see page 68, http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA64-REC1/A64_REC1-en.pdf).

¹¹ WHA60.1 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/22569/1/A60_R1-en.pdf).

¹² Scientific review of variola virus research, 1999–2010, 2010, WHO Geneva (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70508/1/WHO_HSE_GAR_BDP_2010.3_eng.pdf) and Advisory Group of Independent Experts to review the smallpox research programme (AGIES), 2010, WHO Geneva (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70509/1/WHO_HSE_GAR_BDP_2010.4_eng.pdf).

¹³ See decision WHA64(11) (see page 68, http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA64-REC1/A64_REC1-en.pdf).

¹⁰ Voir les résolutions WHA55.15 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84956/1/fwha5515.pdf>); WHA60.1 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/25867/1/A60_R1-fr.pdf); et la décision WHA64(11) (voir page 67, http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA64-REC1/A64_REC1-fr.pdf).

¹¹ WHA60.1 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/25867/1/A60_R1-fr.pdf).

¹² Analyse scientifique de la recherche sur le virus variolique, 1999-2010, 2010, OMS Genève (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70609/1/WHO_HSE_GAR_BDP_2010.3_fre.pdf) et Groupe consultatif d’experts indépendants chargé d’examiner le programme de recherche sur la variole (AGIES), 2010, OMS Genève (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70607/1/WHO_HSE_GAR_BDP_2010.4_fre.pdf).

¹³ Voir décision WHA64(11) (voir page 67, http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA64-REC1/A64_REC1-fr.pdf).

able, based on their previous assessment of the status of smallpox research. The majority of AGIES concluded that there was no need to retain live variola virus for further research in diagnostics, additional sequencing of the genome, use in animal models, or development of additional vaccines or antiviral agents.¹⁴ This differed from the majority view of the ACCVR, who concluded, at their 15th meeting, that the live variola virus was needed for the development of antiviral agents against smallpox. The 2 expert groups agreed that live virus was no longer required for the development of vaccines or diagnostics.

In 2014, the WHA requested WHO to convene a group of experts to provide an up-to-date assessment of synthetic biology technologies that could be used to create biological entities based on genetic sequences, and to evaluate their potential impact on smallpox preparedness and countermeasure development. A Scientific Working Group was convened in April 2015 to provide the technical and scientific background for the deliberations of the Independent Advisory Group on the Public Health Implications of Synthetic Biology Technologies Related to Smallpox (IAG), which met subsequently in June 2015.¹⁵ The IAG concluded that the risk of the re-emergence of smallpox overall has increased. They recognized that the creation of the variola virus, using information on DNA sequences, would be easier and cheaper in the future, and may be possible in small laboratories that have inadequate biosafety and biosecurity for handling the virus. The IAG therefore recommended: (1) to increase significantly preparedness efforts to ensure that early detection and rapid response capacities, including those in risk communications, for a potential smallpox re-emergence are widely available; and (2) to revise the WHO regulations for the handling of variola virus (whole virus or fragments) with particular emphasis on biosafety and biosecurity rules and regulations to reduce and minimize the risk of a laboratory accident that may occur from the widespread use of synthetic biology technology.

Work of the WHO Smallpox Secretariat and preparedness

Current roles and responsibilities of the WHO Smallpox Secretariat include: maintaining and managing the smallpox global vaccine stockpile; organizing the ACVVR annual meetings; coordinating review of research proposals through the ACVVR Scientific Subcommittee; coordinating, recording, processing and monitoring

ou souhaitable, du point de vue de la santé publique, de conduire de nouvelles recherches utilisant le virus variolique vivant, s'appuyant sur leur évaluation préalable de la situation de la recherche sur la variole. La majorité des membres du Groupe ont conclu qu'il n'était pas nécessaire de conserver le virus variolique vivant aux fins de nouvelles recherches sur les produits de diagnostic, de séquençage du génome supplémentaire, l'utilisation dans les modèles animaux ou la mise au point de nouveaux vaccins ou antiviraux.¹⁴ Cela différait de l'opinion majoritaire émise par le Comité consultatif de la recherche sur le virus variolique lors de sa 15^e réunion, selon laquelle le virus variolique vivant était nécessaire pour la mise au point d'agents antiviraux contre la variole. Les 2 groupes d'experts s'accordaient sur le fait que le virus vivant n'était plus nécessaire pour la mise au point de vaccins ou de produits de diagnostic.

En 2014, l'Assemblée mondiale de la Santé a demandé à l'OMS de convoquer un groupe d'experts chargé de procéder à une analyse actualisée des techniques de biologie synthétique pouvant être utilisées pour créer des entités biologiques à partir de séquences génétiques, et d'évaluer leur impact potentiel sur la préparation à une flambée éventuelle de variole et l'élaboration de contre-mesures. Un groupe de travail scientifique s'est réuni en avril 2015 pour fournir les informations techniques et scientifiques nécessaires aux délibérations du Groupe consultatif indépendant sur les incidences pour la santé publique des techniques de biologie synthétique en rapport avec la variole, qui s'est ensuite réuni en juin 2015.¹⁵ Le Groupe consultatif indépendant a conclu que le risque de réémergence de la variole avait globalement augmenté. Il a estimé qu'à l'avenir, la synthèse de virus variolique au moyen d'informations sur les séquences de l'ADN viral deviendrait plus aisée et moins coûteuse, susceptible d'être réalisée par des laboratoires de petite taille dont les conditions de sûreté et de sécurité biologiques sont insuffisantes pour la manipulation du virus. Le Groupe consultatif indépendant a donc recommandé: 1) d'accroître sensiblement les efforts de préparation pour faire en sorte que les capacités de détection précoce et de riposte rapide en cas de réémergence de la variole soient largement disponibles, y compris en matière de communication des risques; et 2) de réviser les règles de l'OMS applicables à la manipulation du virus variolique (virus entier ou fragments), l'accent étant mis particulièrement sur les règles de sécurité et de sûreté biologiques, afin de réduire au maximum le risque d'accident de laboratoire pouvant résulter d'une utilisation plus répandue des techniques de biologie synthétique.

Travaux du secrétariat OMS pour la variole et activités de préparation

Les rôles et responsabilités actuellement dévolus au secrétariat OMS pour la variole sont les suivants: maintenir et gérer le stock mondial de vaccins antivarioliques; organiser les réunions annuelles du Comité consultatif de la recherche sur le virus variolique; coordonner l'examen des propositions de recherche par le sous-comité scientifique du Comité consultatif de la

¹⁴ Advisory Group of Independent Experts to review the smallpox research programme (AGIES), 2013, WHO Geneva (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97034/1/WHO_HSE_PED_CED_2013.3_eng.pdf)

¹⁵ The Independent Advisory Group on Public Health Implications of Synthetic Biology Technology Related to Smallpox, 2015, WHO Geneva (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/198357/1/WHO_HSE_PED_2015.1_eng.pdf?ua=1)

¹⁴ Advisory Group of Independent Experts to review the smallpox research programme (AGIES), 2013, OMS Genève (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97034/1/WHO_HSE_PED_CED_2013.3_eng.pdf).

¹⁵ The Independent Advisory Group on Public Health Implications of Synthetic Biology Technology Related to Smallpox, 2015, OMS Genève (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/198357/1/WHO_HSE_PED_2015.1_eng.pdf?ua=1).

requests from researchers for live variola virus DNA from the 2 repositories under specific rules; conducting biennial biosafety inspections of the 2 global variola virus repositories; managing relationships with the 2 repositories (which are also WHO Collaborating Centers) of smallpox; overseeing the Smallpox Eradication Programme archives in collaboration with the WHO Library; and reporting annually to the WHO Executive Board and the World Health Assembly. In addition to developing containment and response strategies, and normative guidance and various tools to implement preparedness measures – including a laboratory network for detection and diagnostics – the Secretariat also mobilizes and manages funding for these activities as well as for ad hoc activities such as the consultation on synthetic biology.

In 2013, the WHO Smallpox Secretariat requested that the Strategic Advisory Group of Experts on immunization (SAGE) review the WHO smallpox vaccine stockpile as part of its agenda so that recommendations could be made on the vaccines to be stockpiled and the immunization strategy. SAGE recommended the following:¹⁶

- preferable use of second- and third-generation licensed vaccines, but also first-generation vaccines, if necessary;
- vaccine donations from countries to be of the same type as that kept in their own stockpiles;

recherche sur le virus variolique; coordonner, enregistrer, traiter et suivre les demandes soumises par les chercheurs souhaitant obtenir l'ADN du virus variolique vivant détenu dans les 2 conservatoires, selon des règles spécifiques; conduire les inspections biennales de sécurité biologique des 2 conservatoires mondiaux de virus variolique; gérer les relations avec les 2 conservatoires de virus variolique (qui sont également des centres collaborateurs de l'OMS); gérer les archives du programme d'éradication de la variole en collaboration avec la Bibliothèque de l'OMS; et présenter un rapport annuel au Conseil exécutif de l'OMS et à l'Assemblée mondiale de la Santé. Le secrétariat élabore également des stratégies de confinement et de riposte, ainsi que des orientations normatives et divers outils de mise en œuvre des mesures de préparation, notamment un réseau de laboratoires de détection et de diagnostic de la variole. Il s'emploie en outre à mobiliser et gérer les fonds destinés à ces travaux, ainsi qu'à certaines actions ponctuelles, comme les activités de consultation sur la biologie synthétique.

En 2013, le secrétariat de l'OMS pour la variole a demandé au Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de procéder à un examen du stock de vaccins antivarioliques détenu par l'OMS afin de formuler des recommandations sur les vaccins à inclure dans le stock, ainsi que sur les stratégies de vaccination. Le SAGE a émis les recommandations suivantes:¹⁶

- les vaccins homologués de deuxième et troisième générations sont à privilégier, mais les vaccins de première génération peuvent également être utilisés si nécessaire;
- les vaccins donnés par les pays doivent être du même type que ceux qui sont conservés dans leurs propres réserves nationales;

Table 1 **Status of smallpox research and medical countermeasures**

Tableau 1 **Situation de la recherche sur la variole et des contre-mesures médicales**

Current status – Situation actuelle	
Genomics – Génomique	Near complete genomic sequences of 50 isolates of variola virus; very limited genomic diversity observed therefore sufficient sequencing of DNA – Séquençage génomique quasi complet de 50 isolats de virus variolique; la diversité génomique observée est très limitée, ce séquençage de l'ADN étant donc suffisant.
Diagnostics – Produits de diagnostic	Nucleic acid-based assays and serologic tests licensed or validated through regulatory review; protein-based tests considered to be less sensitive and specific than polymerase chain reaction tests – Homologation ou validation de tests basés sur les acides nucléiques et de tests sérologiques après examen par les autorités réglementaires; les tests basés sur les protéines sont jugés moins sensibles et moins spécifiques que les tests d'amplification en chaîne par polymérase.
Animal models and pathogenesis – Modèles animaux et pathogénèse	No animal models exist that can imitate human smallpox disease; surrogate models of poxvirus infection in animals are being investigated for regulatory approval needs – Il n'existe aucun modèle animal permettant d'imiter la variole humaine; des modèles de substitution de la poxvirose chez l'animal sont étudiés aux fins du processus d'approbation par les autorités de réglementation.
Vaccines – Vaccins	Two licensed vaccines: ACAM2000 (second-generation) and LC16m8 (third-generation) in addition to first generation vaccines, which are more reactogenic. Recently a third generation vaccine (MVA) has received regulatory approval. – Deux vaccins homologués: ACAM2000 (deuxième génération) et LC16m8 (troisième génération), en sus des vaccins de première génération plus réactogènes. Un vaccin de troisième génération (MVA) a récemment été approuvé par les autorités réglementaires.
Antivirals – Antiviraux	CMX001 (Brincidofovir) and ST-246 (Tecovirimat) in advanced stages of licensure using the US Food & Drug Administration "Animal Rule" for Emergency Use Authorization – Le CMX001 (brincidofovir) et le ST-246 (técovirimat) sont à un stade avancé de la procédure d'homologation selon les dispositions «Animal Rule» relatives à l'autorisation pour une utilisation d'urgence de la Food and Drug Administration des États Unis d'Amérique.

¹⁶ See No. 1, 2014, pp. 1–20.

¹⁶ Voir N° 1, 2014, p. 1-20.

- implementation of vaccination for outbreak control should target only those in close contact with symptomatic patients, laboratory personnel and first responders; and
- the current WHO vaccine stockpile (2.4 million doses in Switzerland and 32 million in donating countries) plus national stockpiles amounting to a global total of 600–700 million doses was sufficient for an epidemic response.

The WHO Smallpox Secretariat also developed an operational framework for access to and deployment of the vaccine stockpile.

Future perspectives

Regardless of when the stocks of variola virus at the 2 global repositories are destroyed, preparedness to deal with any kind of smallpox event – whether accidental release, natural re-emergence or malicious introduction – requires global and national attention. Additional steps for enhancing WHO Member State preparedness includes specific education of health-care personnel in the differential diagnosis of smallpox; strengthening laboratory capacities for diagnostics and networks for the detection of variola virus; expansion of expertise in the area of laboratory biosafety and biosecurity; and strengthening of national-level biosafety regulations in all countries. WHO has updated its recommendations concerning the distribution, handling and synthesis of variola virus DNA following the synthetic biology consultations with the inputs of the ACVVR to this purpose. The current status of medical countermeasures is described in *Table 1*. Finally, public health measures for a smallpox event should be applied more widely to all other dangerous pathogens. As current events continue to demonstrate, this level of global preparedness for emerging infectious diseases is a much-needed investment for all Member States.

Author affiliations

^a Pandemic and Epidemic Diseases Department, Outbreaks and Health Emergencies Cluster, World Health Organization, Geneva, Switzerland (Corresponding author: Asheena Khalakdina, khalakdinaa@who.int). ■

- la vaccination mise en œuvre pour combattre une flambée éventuelle doit se limiter aux personnes qui sont en contact étroit avec des patients symptomatiques, au personnel de laboratoire et aux intervenants de première ligne; et
- le stock actuel détenu par l'OMS (2,4 millions en Suisse et 32 millions dans les pays donateurs), plus les stocks nationaux qui représentent 600 à 700 millions de doses à l'échelle mondiale, est suffisant pour faire face à une épidémie.

Le secrétariat de l'OMS pour la variole a également élaboré un cadre opérationnel régissant l'accès au stock et le déploiement des vaccins.

Perspectives futures

Quelle que soit la date de destruction des stocks de virus varioleux détenus dans les 2 conservatoires mondiaux, la préparation à un événement variolique de quelque nature qu'il soit – dissémination accidentelle, réémergence naturelle ou mise en circulation délibérée – exige une attention soutenue aux niveaux mondial et national. D'autres mesures permettent d'améliorer la préparation des États Membres de l'OMS: formation spéciale du personnel de santé sur le diagnostic différentiel de la variole; renforcement des capacités de diagnostic des laboratoires ainsi que des réseaux de détection du virus variolique; renforcement des compétences en matière de sûreté et de sécurité biologiques; et renforcement de la réglementation nationale relative à la sécurité biologique dans tous les pays. L'OMS a actualisé ses recommandations sur la distribution, la manipulation et la synthèse de l'ADN du virus variolique à l'issue de consultations sur la biologie synthétique, en s'appuyant sur les informations fournies à cette fin par le Comité consultatif de la recherche sur le virus variolique. Le *Tableau 1* résume la situation actuelle des contre-mesures médicales contre la variole. Enfin, les mesures de santé publique prévues en cas d'événement variolique devraient être appliquées de manière plus générale à tous les autres agents pathogènes dangereux. Comme l'actualité continue de le démontrer, les activités visant à garantir un niveau de préparation mondiale élevé contre les maladies infectieuses émergentes représentent un investissement indispensable pour tous les États Membres.

Affiliations des auteurs

^a Département Pandémies et épidémies, Groupe Flambées épidémiques et urgences sanitaires, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse (Auteur principal: Asheena Khalakdina, khalakdinaa@who.int). ■

How to obtain the WER through the Internet

- (1) WHO WWW server: Use WWW navigation software to connect to the WER pages at the following address: <http://www.who.int/wer/>
- (2) An e-mail subscription service exists, which provides by electronic mail the table of contents of the WER, together with other short epidemiological bulletins. To subscribe, send a message to listserv@who.int. The subject field should be left blank and the body of the message should contain only the line subscribe wer-reh. A request for confirmation will be sent in reply.

Comment accéder au REH sur Internet?

- 1) Par le serveur Web de l'OMS: A l'aide de votre logiciel de navigation WWW, connectez-vous à la page d'accueil du REH à l'adresse suivante: <http://www.who.int/wer/>
- 2) Il existe également un service d'abonnement permettant de recevoir chaque semaine par courrier électronique la table des matières du REH ainsi que d'autres bulletins épidémiologiques. Pour vous abonner, merci d'envoyer un message à listserv@who.int en laissant vide le champ du sujet. Le texte lui-même ne devra contenir que la phrase suivante: subscribe wer-reh.